

D2

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-25777

(43) 公開日 平成7年(1995)1月27日

(51) Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 35/78	A A M	W 8217-4C		
	A A B	8217-4C		
	A E D	8217-4C		

審査請求 未請求 請求項の数 2 O L (全 4 頁)

(21) 出願番号 特願平5-174503

(22) 出願日 平成5年(1993)7月14日

(71) 出願人 000003665

株式会社ツムラ

東京都中央区日本橋3丁目4番10号

(72) 発明者 杉本 晃

茨城県稲敷郡阿見町吉原3586 株式会社ツ

ムラ内

(72) 発明者 後藤 和宏

茨城県稲敷郡阿見町吉原3586 株式会社ツ

ムラ内

(72) 発明者 石毛 敦

茨城県稲敷郡阿見町吉原3586 株式会社ツ

ムラ内

(74) 代理人 弁理士 平木 祐輔 (外2名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 神経栄養因子合成促進剤

(57) 【要約】

【構成】 杏仁、麻黄、桂枝、人参、当歸、川きゅう、  
乾姜、甘草及び石膏。又はこれらの抽出物を有効成分と  
して含有する神経栄養因子合成促進剤。

【効果】 NGF、BDNF等の神経栄養因子の生合成  
を促進させ、アルツハイマー型痴呆症、パーキンソン病  
等の神経変性疾患に有効な薬物が提供される。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 杏仁、麻黄、桂枝、人參、当歸、川きゅう、乾姜、甘草及び石膏、又はこれらの抽出物を有効成分として含有する神経栄養因子合成促進剤。

【請求項2】 有効成分が統命湯又はその抽出物である請求項1記載の神経栄養因子合成促進剤。

## 【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、アルツハイマー型痴呆症、パーキンソン病を代表とする神経変性疾患の治療に有用な神経栄養因子合成促進剤に関するものである。

【0002】

【従来の技術】高齢化社会への移行に伴い老年型痴呆の患者が増加しており、非常に大きな社会問題となってきた。老年型痴呆の原因となる疾患は数多くあり、大別すると脳器質性障害による痴呆、脳以外の臓器疾患に付随した痴呆、ストレスによる身体疾患に起因する痴呆が考えられる。特に、その原因の大半を占める脳器質性障害による痴呆は、原因の違いから、脳血管性痴呆症とアルツハイマー型痴呆症に分けられる。

【0003】現在、脳血管性痴呆症に対しては、脳血管拡張薬等がある程度の効果を示すことが知られているが、アルツハイマー型痴呆症に対しては、その発症原因が今なお不明である故に、発症はもとよりその進行を阻止する適切な薬物療法や治療方法はない。それ故に、脳器質性障害による痴呆、特にアルツハイマー型痴呆症に対して有用な医薬の開発が望まれている。

【0004】近年は神経細胞から分泌される神経成長因子（以下「NGF」という。）や脳由来神経栄養因子（以下「BDNF」という。）等の神経栄養因子がアルツハイマー型痴呆症、パーキンソン病を初めとする神経変性疾患に対して示す治療効果が注目されている。NGFやBDNFは脳損傷時の神経細胞の変性を防ぐ作用を有することから、脳器質性障害による痴呆、特にコリン作動系の異常が顕著に見られるアルツハイマー型痴呆症に対して有用な医薬と成り得ることが示唆される。また最近、BDNFが黒質ドパミン神経細胞に対して生存維持効果を示すこと、1-メチル-4-フェニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン（MPTP）のドパミン神経細胞に対する細胞毒性がBDNF添加によって軽減されることが証明され、BDNFのパーキンソン病への応用に期待がかかってきた。

【0005】しかし、NGFやBDNFは蛋白性因子であるため、血液脳関門を通過しないため、脳室内投与を行わねばならないこと、大量調製の困難性等大きな問題点を持つ。そのため、NGFやBDNFそのものを臨床で用いるのは非常に困難であるとされている。一方、杏仁、麻黄、桂枝、人參、当歸、川きゅう、乾姜、甘草及び石膏からなる漢方処方である統命湯は、脳溢血や脳軟化症による半身不随や言語障害をはじめとする脳血管障

害後遺症を対象に用いられているが、アルツハイマー型痴呆症、パーキンソン病等の神経変性疾患に用いられた例はなく、NGF、BDNF等の神経栄養因子の生合成を促進させるか否かについての報告もない。

【0006】また、脳溢血、脳軟化症等の脳循環障害と、特定の神経細胞の変性、脱落を伴うアルツハイマー型痴呆症、パーキンソン病等の神経変性疾患とは、その発症機構及び病態が全く異なり、理論的にも脳血管拡張薬のように脳循環障害を改善する薬物では、アルツハイマー型痴呆症、パーキンソン病等神経変性疾患への効果を期待することは難しい。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、NGF、BDNF等の神経栄養因子の生合成を促進させ、アルツハイマー型痴呆症、パーキンソン病等の神経変性疾患に有効な薬物を提供することを目的とする。

【0008】

【課題を解決するための手段】本発明者等は、脳器質性障害による痴呆、特にアルツハイマー型痴呆症、パーキンソン病の治療に有用な薬物を見出すべく、鋭意研究を重ねた結果、杏仁、麻黄、桂枝、人參、当歸、川きゅう、乾姜、甘草及び石膏、又はこれらの抽出物からなる処方がNGF及びBDNFの生合成を促進させる効果を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

【0009】即ち、本発明は、杏仁、麻黄、桂枝、人參、当歸、川きゅう、乾姜、甘草及び石膏、又はこれらの抽出物（以下「本発明の有効成分」という。）を有効成分として含有する神経栄養因子合成促進剤である。本発明の神経栄養因子合成促進剤における各生薬の配合割合は、好ましくは杏仁1～7重量部、麻黄1～8重量部、桂枝1～5重量部、人參1～5重量部、当歸1～5重量部、川きゅう1～3重量部、乾姜1～3重量部、甘草1～3重量部及び石膏4～8重量部である。

【0010】かかる好ましい配合割合の各生薬からなる漢方処方としては、例えば統命湯が挙げられる。上記統命湯の処方、漢方処方の古典（金匱等）に記載されており、若干の差異があるが、各生薬の配合範囲は一般に次の通りである。

## 【統命湯】

杏仁	4重量部	麻黄	3重量部
桂枝	3重量部	人參	3重量部
当歸	3重量部	川きゅう	2重量部
乾姜	2重量部	甘草	2重量部
石膏	6重量部		

上記生薬の抽出物としては、各種水系溶剤抽出物が挙げられるが、水抽出物を用いることが好ましい。具体的な抽出物の調製例としては、上記組成の生薬混合物を1.0～2.0倍量の熱水で抽出し、得られた抽出液を濾過する方法が挙げられる。この抽出物は必要に応じて乾燥させ、乾燥粉末として用いることができる。

Carrot (x)  
Ginseng (o)

【0011】本発明の有効成分の製造の具体例を示すと次のごとくである。

#### 具体例1

杏仁4g、麻黄3g、桂枝3g、人参3g、当帰3g、川きゅう2g、乾姜2g、甘草2g及び石膏6g（統命湯：28.0g）の混合生薬に280mlの蒸留水を加え半量になるまで煎じ、得られた抽出液を濾過した後、凍結乾燥させ、5.5gの乾燥エキスを得た。

#### 【0012】具体例2

杏仁400g、麻黄300g、桂枝300g、人参300g、当帰300g、川きゅう200g、乾姜200g、甘草200g及び石膏600gの混合生薬（統命湯：2.8kg）に28Lの精製水を加え、加熱し、100℃になってから1時間抽出した。得られた抽出液を遠心分離機にかけ、残渣を分離して溶液を得た。

【0013】この溶液を0.3μmのメンブランフィルター（東洋濾紙社製）により無菌清澄濾過した。得られた濾液をダイアフィルターG-10T（バイオエンジニアリング社製：分画分子量10000）を用いて限外濾過した。この限外濾過は、内容積2.0Lの容器の下面に直径152mmの膜をセットし、圧力3kg/cm<sup>2</sup>で行い、容器内の液が濃縮されるにつれ精製水約2Lを添加するというように実施した。この結果、限外濾過液を得た。

【0014】次に、本発明の有効成分がNGF及びBDNF

\*NFの生合成を促進させる効果を有することを実験例を挙げて説明する。

#### 実験例

ウイスター系雄性ラット（体重280～320g）を用いて、次の分類に従って、処置をした。

【0015】虚血群：4血管閉塞による一過性前脳虚血モデル又は偽手術群を作成した。つまり、予め両側椎骨動脈を電気メスで焼灼した動物の両側総頸動脈を杉田クリップで20分間閉塞することにより前脳虚血を加えた。

偽手術群：両側総頸動脈処置以外はすべて虚血群と同じ処置を行った。

更に、虚血群を2つの群に分け、その一方を投与群として、蒸留水に溶かした本発明の有効成分（具体例1で得た乾燥エキス）を虚血処置の6.5時間及び1.5時間前に3g/kgを経口投与した。

【0016】次に、上記処置をしたラットを用いて、20分虚血再灌流の1日後に、海馬を取り出しホモジェナイズしてRNAを抽出し、ノーザンブロットによりNGF、BDNFのmRNAの発現（フィルムの黒化度を測定）を指標に、本発明の有効成分がNGF及びBDNFの生合成を促進させる効果を検討した。結果を表1に示す。

【0017】

【表1】

	NGFmRNA発現	BDNFmRNA発現
偽手術群	2.15	4.23
虚血群	2.89	4.16
投与群	3.72	6.05

【0018】表1に示したように、偽手術群に比べ虚血群ではNGFmRNA発現が1.34倍、BDNFmRNAが0.98倍であったが、本発明の有効成分を虚血前に処置した投与群は、偽手術群に比べNGFmRNAが1.73倍、BDNFmRNAが1.43倍に増加した。上述の結果より、本発明の有効成分がNGF及びBDNFの生合成を促進させる効果を有することが確認された。従って、本発明の神経栄養因子合成促進剤は、脳器質性障害による痴呆、特にアルツハイマー型痴呆症、パーキンソン病に有用であることが確認された。

【0019】次に、本発明の有効成分である統命湯の経口投与での急性毒性試験をddY系雄性マウス及びウイスター系雄性ラットを用いて行ったところ、具体例1で得た乾燥エキスを、15g/kg（限界投与）の経口投与においても、死亡例の発現は見られなかった。このように、本発明の神経栄養因子合成促進剤は、極めて毒性の低いものである。

【0020】次に、本発明の神経栄養因子合成促進剤の

製剤化及び投与量について説明する。本発明の神経栄養因子合成促進剤は、上記配合の各生薬をそのまま、又はその抽出物を公知の医薬用担体と組合せて製剤化することができる。投与形態としては、特に限定がなく、必要に応じ適宜選択して使用され、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、細粒剤、散剤等の経口剤、注射剤、坐剤等の非経口剤が挙げられる。

【0021】所期の効果を発揮するためには、患者の年齢、体重、疾患の程度により異なるが、通常成人で本発明の有効成分の重量として0.9～15gを、1日数回に分けての服用が適当である。経口剤は、例えばデンプン、乳糖、白糖、マンニット、カルボキシメチルセルロース、コーンスターチ、無機塩類等を用いて常法に従って製造される。

【0022】この種の製剤には、適宜上記賦形剤の他に、結合剤、崩壊剤、界面活性剤、活沢剤、流動性促進剤、矯味剤、着色剤、香料等を使用することができる。

それぞれの具体例は以下に示すごとくである。

【結合剤】デンプン、デキストリン、アラビアゴム末、ゼラチン、ヒドロキシプロピルスターチ、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、エチルセルロース、ポリビニルピロリドン、マクロゴール、

【0023】【崩壊剤】デンプン、ヒドロキシプロピルスターチ、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロース、低置換ヒドロキシプロピルセルロース、

【界面活性剤】ラウリル硫酸ナトリウム、大豆レシチン、ショ糖脂肪酸エステル、ポリソルベート80、

【0024】【増粘剤】タルク、ロウ類、水素添加植物油、ショ糖脂肪酸エステル、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸アルミニウム、ポリエチレングリコール、

【流動性促進剤】軽質無水ケイ酸、乾燥水酸化アルミニウムゲル、合成ケイ酸アルミニウム、ケイ酸マグネシウム、

【0025】また、本発明の神経栄養因子合成促進剤は、懸濁液、エマルジョン剤、シロップ剤、エリキシル剤としても投与することができ、これらの各種剤形には、矯味矯臭剤、着色剤を含有してもよい。一方、非経口剤は常法に従って製造され、希釈剤として一般に注射用蒸留水、生理食塩水、ブドウ糖水溶液、注射用植物油、ゴマ油、ラッカセイ油、ダイズ油、トウモロコシ油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール等を用いることができる。更に必要に応じて、殺菌剤、防腐剤、安定剤を加えてもよい。また、この非経口剤は安定性の点から、バイアル等に充填後冷凍し、通常の凍結乾燥技術により水分を除去し、使用直前に凍結乾燥物か

ら液剤を再調製することもできる。更に、必要に応じて適宜、等張化剤、安定剤、防腐剤、無痛化剤等を加えてもよい。

【0026】

【実施例】以下、実施例を示して本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれにより何ら制限されるものではない。

実施例1

具体例1で得た乾燥エキス200gを乳糖89g及びステアリン酸マグネシウム1gと混合し、この混合物を半発式打錠機にて打錠して、直径20mm、重量約2.3gのスラッグ錠を作り、これを、オシレーターにて粉碎し、整粒し、識別して20～50メッシュの粒子の良好な顆粒剤を得た。

【0027】この顆粒剤は、症状に合わせて1回量0.5～4.5g（本発明の有効成分の乾燥エキス重量として0.34～3.10gに相当）を1日3回服用する。

実施例2

具体例1で得た乾燥エキス200gを微結晶セルロース20g及びステアリン酸マグネシウム5gと混合し、この混合物を半発式打錠機にて打錠して、直径7mm、重量225mgの錠剤を製造した。本錠剤1錠中には本発明の有効成分の乾燥エキスを200mg含有する。本錠剤は、症状に合わせて1日量2～16錠を1日3回服用する。

【0028】

【発明の効果】本発明によれば、NGF、BDNF等の神経栄養因子の生合成を促進させ、アルツハイマー型痴呆症、パーキンソン病等の神経変性疾患に有効な薬物を提供することができる。

フロントページの続き

(72)発明者 尾山 力

茨城県稲敷郡阿見町吉原3586 株式会社ツムラ内